



TITLE:

がんの光超音波イメージングを目的としたイメージングプローブの開発に関する研究( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

金崎, 健吾

---

CITATION:

金崎, 健吾. がんの光超音波イメージングを目的としたイメージングプローブの開発に関する研究. 京都大学, 2017, 博士(薬学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13087>

RIGHT:

( 続紙 1 )

京都大学	博士（薬学）	氏名	金崎 健吾
論文題目	がんの光超音波イメージングを目的としたイメージングプローブの開発に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>がんに対して、高い治療効果に直結しうる非侵襲的画像診断法の開発が臨床分野で強く求められている。そこで最近、その手法の一つとして光イメージング（OI）が持つ簡便性という特徴を活かし、かつ OI よりも体深部のイメージングが可能な光超音波イメージング法（PAI）が開発され、注目されている。PAI は、生体組織透過性の高い近赤外光を標的部位にある光吸収体に照射し、その光吸収体から発生する超音波を体外検出して画像化するものであるが、がんの PAI には、がん組織自体に適切な内在性の光吸収体が存在しないことから、高い光超音波効果を有するイメージングプローブ（PAI プローブ）を体外から投与し、それをがん部位に集積させることが求められている。このため、PAI プローブの開発研究が進められているが、これまでに有効なプローブは得られていない。そこで本研究では、がんの PAI に有効なイメージングプローブの開発を計画した。</p> <p>第 1 章 光超音波イメージングプローブの光吸収体としての酸化鉄粒子とインドシアニンググリーンの比較検討</p> <p>酸化鉄粒子（IONP）、インドシアニンググリーン（ICG）は、共に近赤外光吸収能を有し光超音波を発することが報告されている。そこで、両者の PAI プローブ用光吸収体としての有効性を比較検討するために、IONP、ICG、および IONP または ICG を結合した抗腫瘍抗体について、光超音波発信能を調べた。その結果、抗体への結合の有無に依らず、IONP に比べて ICG の方が高い近赤外光吸収能に起因する 800 倍以上強い光超音波信号を示し、ICG が PAI プローブの光吸収体としてより優れていることを見出した。</p> <p>第 2 章 インドシアニンググリーンを光吸収体とするがん光超音波イメージングプローブの開発</p> <p>第 1 節 ヒト血清アルブミンを母体とした光超音波イメージングプローブの開発</p> <p>ヒト血清アルブミン（HSA）は enhanced permeability and retention（EPR）効果でがんへ集積することが知られており、そのために HSA は薬物をがんへ送達させるためのキャリアとして有効であることが報告されている。そこで、HSA に第 1 章で光吸収体として有効な性質を示した ICG を結合させた結合体 HSA-ICG を作製し、これをモデルとして用いて、EPR 効果を利用したがんの PAI プローブの有効性を評価した。初めに、HSA に対する ICG の結合数が光超音波信号強度とマウス大腸癌</p>			

細胞 Colon26 担癌マウスでのがんへの集積性に与える影響を検討した結果、ICG 数が増加すると光超音波信号強度は増加する一方で、がんへの集積量は低下することを認めた。次に、検討した HSA-ICG 群の中で、光超音波信号とがん集積量との観点から、最も有効と評価された HSA-ICG (ICG 結合数 2.9 個) を用いた PAI では、がん部位での選択的な信号の増加を認めた。以上より、EPR 効果を利用した HSA-ICG は、がんの PAI を可能にすることが示された。

## 第 2 節 ポリエチレングリコールを母体とした光超音波イメージングプローブの開発

前節で EPR 効果を利用することの有効性が示されたことから、さらに有効ながん PAI プローブの開発を計画した。すなわち、HSA と同じ水溶性高分子でありながら、化学合成が可能で、生体適合性が高いという特長を有するポリエチレングリコール (PEG) について、その ICG キャリアとして可能性を検討した。分子量の異なる 4 種類の PEG に ICG をそれぞれ約 1 分子結合させた PEG-ICG を合成し、Colon26 担癌マウスでの体内動態評価および PAI を実施した。その結果、分子量が増大するに従い、がんへの集積量が増加し血中滞留時間が延長することを認めた。検討した PEG-ICG 群の中で、HSA-ICG よりもがん集積量が高く、比較的良好ながん/血液比を示した分子量 20 kDa の PEG-ICG を用いた PAI では、がん部位での選択的な信号の増加を認めた。以上より、PEG-ICG は、がんの PAI プローブとして有効であることが示された。

## 第 3 節 ポリオキサゾリンを母体とした光超音波イメージングプローブの開発

PEG-ICG より高感度ながんの PAI には、PAI プローブの ICG 結合数とがん/血液比を上げることが望まれる。そこで、水溶性人工高分子ポリオキサゾリン (POZ) が PEG に比べてより多くの ICG を結合でき、かつ血液から早期に消失する可能性があることに着目し、PAI のための ICG キャリアとしての POZ の有効性を検討した。すなわち、POZ と ICG との結合体 (POZ-ICG) について、POZ の分子量、POZ の側鎖の加水分解割合、および、POZ に対する ICG の結合数が Colon26 担癌マウスでのがんへの集積性に与える影響を検討した。その結果 POZ-ICG は、同等の分子量の PEG-ICG よりも早く血液から消失し、そのがん集積量は分子量の増大に伴い増加する一方で、加水分解割合の増大と一定数以上の ICG の結合によって低下することを認めた。また、ICG 結合数の増加に伴い、ICG 1 分子あたりの光超音波信号が増加することを認めた。検討した POZ-ICG 群の中で、がん集積量が高く、PEG-ICG よりも高いがん/血液比を示した POZ-ICG (分子量 50 kDa、加水分解割合 5%、ICG 結合数 7.8 個) を用いた PAI では、がん部位での選択的な信号の増加を認め、またその増加は投与量ならびにがんへの集積量に依存することを見出した。以上より POZ-ICG は、PEG-ICG および HSA-ICG に比べて多くの ICG を結合でき、がんの高感度な PAI プローブとして有効である可能性が示された。

以上、本研究は、がんの高感度な PAI のためのイメージングプローブの開発に基礎的な成果を収めたものであり、これらの知見は、今後のがんの基礎研究および臨床画像診断への PAI の利用において有益な情報を提供するものと考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、高い光超音波効果を有する光吸収体を体外から投与し、それをがん部位に集積させ、がんの光超音波イメージング法 (PAI) を可能とする PAI プローブの開発を計画したものである。

著者は、まず、近赤外光吸収能を有し光超音波を発することが報告されている酸化鉄粒子 (IONP) とインドシアニンググリーン (ICG) について PAI プローブ用光吸収体としての有効性を比較検討し、IONP に比べて ICG の方が PAI プローブの光吸収体としてはるかに優れていることを見出した。

そこで、enhanced permeability and retention (EPR) 効果でがんへ集積することが知られているヒト血清アルブミン (HSA) に ICG を結合させた結合体 HSA-ICG を作製し、これを用いて、HSA に対する ICG の結合数が光超音波信号強度と担癌マウスでのがんへの集積性に与える影響を検討した結果、ICG 数が増加すると光超音波信号強度は増加する一方で、がんへの集積量は低下することを認めた。さらに、検討した HSA-ICG 群の中で、最も PAI プローブとして最も有効と評価された HSA-ICG を用いて PAI を行った結果、がん部位での選択的な信号の増加を認め、EPR 効果を利用した HSA-ICG はがんの PAI を可能にすることが示された。

この結果に基づいて、EPR 効果を利用した、より安全性が高く、がん部位からの PAI 信号の高い PAI プローブの開発を計画し、水溶性人工高分子ポリエチレングリコール (PEG) で分子量の異なるもの、さらに PEG よりもより多くの ICG を結合できるポリオキサゾリン (POZ) を用いて、それぞれ ICG との結合体を合成し、それらががんへの集積量、血中クリアランスなどを検討した。その結果 POZ-ICG は、同等の分子量の PEG-ICG よりも早く血液から消失し、そのがん集積量は分子量の増大に伴い増加する一方で、加水分解割合の増大と一定数以上の ICG の結合によって低下することを認めた。さらに、検討した POZ-ICG 群の中で、高いがん集積量、がん/血液比を示した POZ-ICG を用いた PAI で、がんの高感度な PAI に成功した。

以上、本研究は、がんの高感度な PAI のためのイメージングプローブの開発に基礎的な成果を収めたものであり、これらの知見は、今後のがんの基礎研究および臨床画像診断への PAI の利用において有益な情報を提供するものと評価される。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 29 年 2 月 10 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。